



TITLE:

ナノ粒子の環境中曝露と体内動態に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

小山, 陽介

CITATION:

小山, 陽介. ナノ粒子の環境中曝露と体内動態に関する研究. 京都大学, 2015, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18972>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016/03/23に公開

京都大学	博士（工 学）	氏名	小山 陽介
論文題目	ナノ粒子の環境中曝露と体内動態に関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>本論文は、近年、健康影響が懸念されているものの、その評価方法の困難さなどから、明確な環境基準などが設けられていないナノ粒子について、大気中での粒子の計測、吸入による肺への沈着、肺から血中への移行、血中から全身の臓器への移行の4点に着目し、大気中からの吸入粒子が全身の臓器にどの程度移行するかを評価する曝露評価方法を提案するとともに、マウスを用いた投与試験によって、臓器レベルでの全身への曝露量を評価し、さらに実環境中での曝露量を推算することを目標として検討を行った結果をまとめたものであって、6章からなっている。</p> <p>第1章は序論であり、PM2.5やナノ粒子について現状の基準値や測定方法、曝露評価の方法や、これまでの健康影響について知見の整理を行った上で、それらの測定方法や曝露評価方法の問題点と、本論文の研究目的を示している。</p> <p>第2章では、ナノ粒子の呼吸器系への沈着モデルおよび血液を介した全身への移行モデルの構築を行っている。呼吸器系への沈着については、ICRP Publication 66のモデルを用いて計算を行い、作業内容の異なる条件下におけるナノからマイクロサイズまでの粒子の呼吸器系への沈着率を示している。また、体内動態モデルについては、過去に動物実験をベースに構築されたモデルをもとに、毛細血管内での沈着と肺から血中への移行について考慮したモデルを構築した。本モデルでは、肺と肺の毛細血管のコンパートメントを分けることにより、気管内投与についても再現可能とし、また、肺への沈着率を考慮して、大気から連続的に粒子が取り込まれる構造にすることにより、吸入曝露についても評価可能とした。動物とヒトにおけるパラメータの違いを考慮し、ヒトへの外挿方法についても提案することで、本モデルの有効性を示している。</p> <p>第3章では、供試動物としてマウスを用い、金ナノ粒子（15 nm）とI-125で標識したシリカマイクロ粒子（3 μm）を用いて、気管内投与と尾静脈投与を行い、全身への粒子の移行を評価している。尾静脈投与では、ナノ粒子は1時間以内の短時間で大部分の粒子が肝臓や脾臓に蓄積し、マイクロ粒子はまず肺に蓄積し、その後、徐々に肝臓や脾臓へと移行する結果となった。これらのことから、どちらの粒子でも、最終的に蓄積する臓器は、脾臓や肝臓などの有窓性の毛細血管を持つ臓器だが、そこに到達するまでに要する時間はナノ粒子の方が早いことを示した。さらに気管内投与の結果から、ナノ粒子の場合は微量ながら肺から血中へ移行し、肝臓などへと蓄積する傾向が見られるが、マイクロ粒子では6時間程度の実験では、ほとんど粒子の移行が起きないと考えられることを示している。また、これらの結果を用いて2章で構築したモデルの有効性を示している。</p> <p>第4章では、ナノ材料含有製品から発生するナノ粒子の曝露評価方法の提案、および曝露評価を行うためのチャンバーの構築、発生粒子の特性評価を行うための分級捕集装置の構築を行っている。チャンバーの性能評価では、標準粒子を発生させて、内部の複数ポイントにおいて粒度分布の測定を行い、チャンバー内で分散状態が維持されていることを確認し、理論的にもある程度以下の粒子数濃度に抑えておけば、凝集</p>			

京都大学	博士（工 学）	氏名	小山 陽介
<p>等はほとんど起こらないことを確認した。分級装置の性能評価でも、標準粒子を用いて市販の製品と比較を行い、数 10 ナノメートルの粒子であれば、高精度の分級能があることを確認した。さらに、実際にナノマテリアル含有製品をチャンバー内で使用し、発生するナノ粒子について評価を行うことで、開発した装置の有効性を示している。また、開発した装置を用いた測定と、第 2 章で構築した体内動態モデルを用いることで、ナノ粒子を曝露した際の全身への移行が評価できることを示している。</p> <p>第 5 章では、東日本大震災の被災地域に位置する焼却施設の作業環境において、放射性セシウムなどが吸着した粒子状物質の吸入曝露による放射線被曝について評価を行っている。実際に 2 箇所の焼却施設で、施設内作業環境の粒度分布の測定や、環境中粒子のサンプリングを行い、粒子中に含まれる放射能の測定を行った。さらに、作業環境中における外部被曝についても調査を行って、内部被曝と外部被曝の比較を行った。吸入曝露による内部被曝の実効線量を推算した結果、最大でも約 3.2×10^{-4} mSv/5 年となり、ICRP 勧告の線量限度 100 mSv/5 年よりもはるかに低い値となった。また、施設内におけるサーベイメータによる測定で、最も高い空間線量は 0.354μ Sv/hr であり、5 年間この環境にいたとしても、15.5 mSv であり、ICRP 勧告の線量限度を下回る値であった。また、吸入粒子については構築したモデルをもとに全身への移行量を推算することで、東日本大震災の被災地域に位置する焼却施設の作業環境において、放射性セシウムなどが吸着した粒子状物質の吸入曝露による放射線内部被曝は施設外での被曝に比べて大きくないことを示している。</p> <p>第 6 章は結論であり、本論文で得られた成果について要約している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、大気中ナノ粒子の健康リスク評価手法確立のため、空気中からのナノ粒子の曝露評価方法を提案するとともに、ナノ粒子の体内侵入後の移行、および実環境中での曝露量について検討したものである。得られた主な成果は以下のとおりである。

1) ナノ粒子の毛細血管内での沈着、および肺から血中への移行を考慮するとともに、肺と肺の毛細血管のコンパートメントを分けて、大気から連続的に粒子が取り込まれる構造とすることにより、ナノ粒子の呼吸器系への沈着モデルおよび血液を介した全身への移行モデルを構築した。

2) ナノ粒子 (15 nm) とマイクロ粒子 (3 μ m) をマウスに尾静脈投与した結果、これら粒子の最終的蓄積臓器である脾臓や肝臓などの有窓性の毛細血管を持つ臓器に到達する時間はナノ粒子の方が早いことを示した。また、気管内投与では、ナノ粒子の場合、6 時間程度で微量ながら肺から血中へ移行し、肝臓などへと蓄積する傾向があるが、マイクロ粒子では 6 時間程度では、ほとんど粒子の移行が起きないことを示した。

3) ナノ材料含有製品から発生するナノ粒子の曝露評価方法の提案、および曝露評価を行うためのチャンバーの構築、発生粒子の特性評価を行うための分級捕集装置の構築を行い、標準ナノ粒子を用いた性能評価、およびナノマテリアル含有製品を用いた試験をすることで、これらの装置で製品からのナノ粒子の曝露量評価が可能であることを示した。

4) 東日本大震災の被災地域に位置する焼却施設の作業環境の調査を行い、放射性セシウムなどが吸着した粒子状物質の吸入曝露による放射線内部被曝は施設外での被曝に比べて大きくないことを示した。

以上のように本論文は、ナノ粒子の環境大気中から各臓器への曝露量評価手法を提案するものであり、近年、健康影響が懸念されているナノ粒子のリスク評価手法確立に大きく貢献するものであって、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 27 年 2 月 16 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。